

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①1 N° de publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 688 504

②1 N° d'enregistrement national : **92 03019**

⑤1 Int Cl⁸ : C 07 D 401/06, A 61 K 31/445, 31/55(C 07 D 401/06,
209:34, 211:14)(C 07 D 401/06, 211:18, 223:16)(C 07 D
401/06, 211:18, 235:26)

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 13.03.92.

③0 Priorité :

④3 Date de la mise à disposition du public de la
demande : 17.09.93 Bulletin 93/37.

⑤6 Liste des documents cités dans le rapport de
recherche : *Se reporter à la fin du présent fascicule.*

⑥0 Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

⑦1 Demandeur(s) : *SYNTHELABO Société anonyme —
FR.*

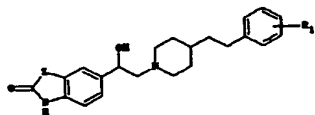
⑦2 Inventeur(s) : *Frost Jonathan, Lardenois Patrick,
Renones Maria-Carmen et Rousselle Corinne.*

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire : *Ludwig Jacques Synthelabo - Service
Brevets.*

⑤4 Dérivés de 2-(piperidin-1-yl)éthanol, leur préparation et leur application en thérapeutique.

⑤7 Composés répondant à la formule générale (I)



(I)

dans laquelle Z représente un groupe de formule -CH₂-,
(CH₂)₂- ou -NH-, et R₁ représente un atome d'hydrogène ou
d'halogène ou un groupe méthyle ou trifluorométhyle.
Application en thérapeutique.

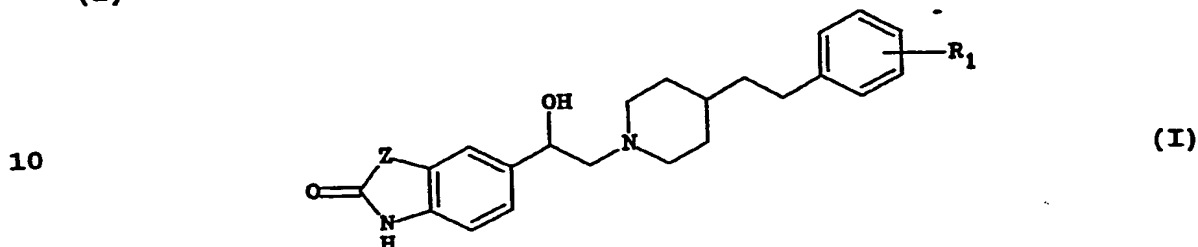
FR 2 688 504 - A1



BEST AVAILABLE COPY

La présente invention a pour objet des dérivés de 2-(pipéridin-1-yl)éthanol, leur préparation et leur application en thérapeutique.

5 Les composés de l'invention répondent à la formule générale
(I)



dans laquelle

Z représente un groupe de formule $-\text{CH}_2-$, $-(\text{CH}_2)_3-$ ou $-\text{NH}-$, et

15 R_1 représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe méthyle ou trifluorométhyle.

La molécule représentée par la formule générale (I) possédant un atome de carbone asymétrique, les composés de l'invention peuvent exister sous forme d'énantiomères purs et de mélange d'énantiomères. Enfin, les composés de l'invention peuvent se présenter à l'état de bases libres ou de sels d'addition à des acides pharmaceutiquement acceptables. Ces différentes formes font partie de l'invention.

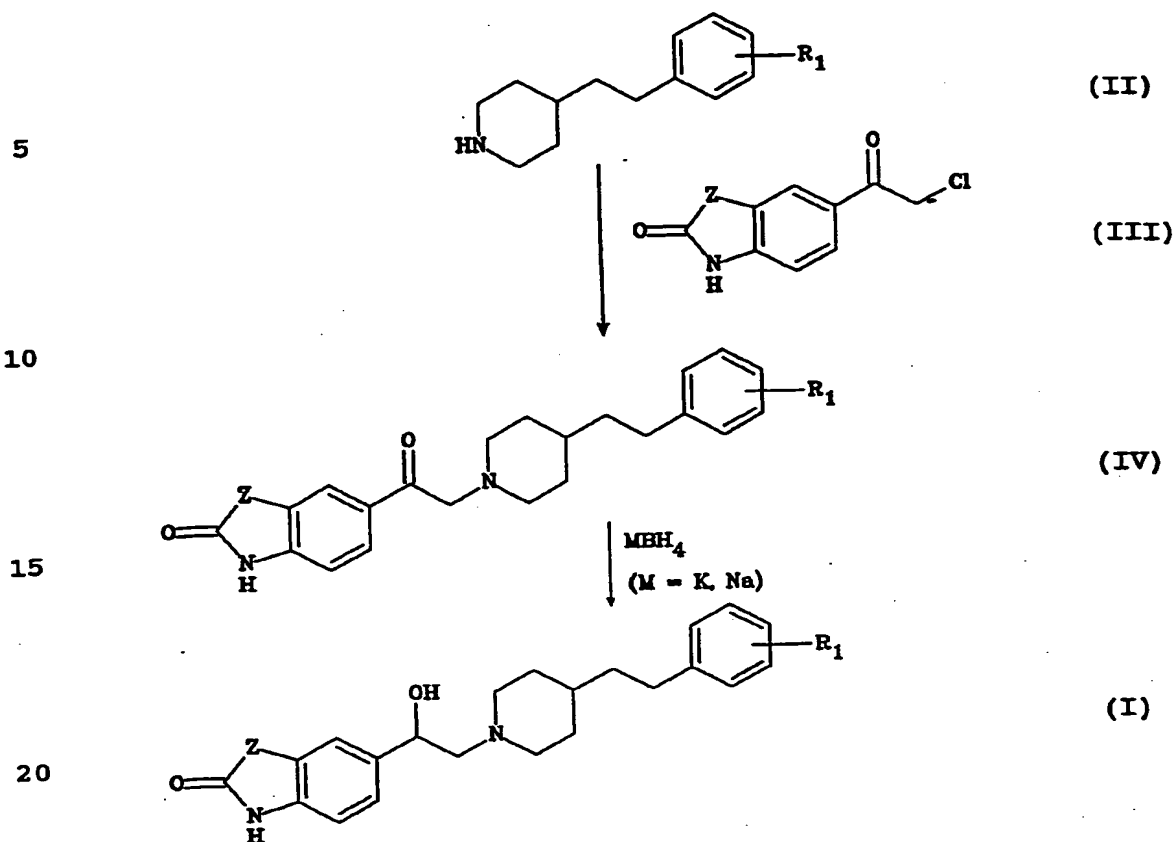
25 Les composés de l'invention peuvent être préparés selon le schéma de la page suivante.

On fait réagir un composé de formule générale (II), dans laquelle Z est tel que défini précédemment, avec un composé de formule générale (III), dans laquelle R₁ est tel que défini précédemment, pour obtenir un composé de formule générale (IV).

35 Ensuite, on réduit le groupe oxo de ce composé (IV) à l'aide d'un agent réducteur tel que le borohydrure de potassium ou de sodium.

Les composés de départ de formule générale (II) sont connus ou bien peuvent être préparés selon des méthodes analogues à

Schéma



des méthodes connues ou décrites dans la littérature, par
 exemple dans *J. Org. Chem.*, 22, 1376 (1957) ; *C.A.*, 52, 8138a
 25 (1958) ; demande de brevet français N°91.07934.

Les composés de départ de formule générale (III), également,
 sont connus ou peuvent être préparés selon des méthodes
 analogues à des méthodes connues ou décrites dans la littéra-
 30 ture, par exemple dans la demande de brevet EP-0351282.

Les exemples suivants illustrent en détail la préparation de
 quelques composés de l'invention. Les microanalyses et les
 spectres IR et RMN confirment les structures des composés
 35 obtenus. Les numéros des composés indiqués entre parenthèses
 dans les titres correspondent à ceux du tableau donné plus
 loin.

Exemple 1 (Composé N°1)

(±) 5-[1-hydroxy-2-[4-(2-phényléthyl)pipéridin-1-yl]éthyl]-3H-indol-2-one.

- 5 Dans un ballon de 500 ml on place 3,35 g (0,016 mole) de 5-(2-chloro-1-oxoéthyl)-3H-indol-2-one, 3,6 g (0,016 mole) de chlorhydrate de 4-(2-phényléthyl)pipéridine, 3,3 g (0,031 mole) de carbonate de sodium, 80 ml d'éthanol et 20 ml d'eau, et on chauffe le mélange au reflux pendant 1h15.
- 10 On refroidit le mélange à température ambiante, on ajoute 7,0 g de borohydrure de potassium et on agite le mélange pendant une nuit à température ambiante.
- On ajoute 160 ml d'eau et 120 ml de dichlorométhane, on sépare la phase organique et on extrait la phase aqueuse avec
- 15 deux fois 120 ml de dichlorométhane. On lave la phase organique avec deux fois 120 ml d'eau, on évapore le solvant sous pression réduite et on élimine l'eau résiduelle par entraînement au toluène.
- On obtient 5,19 g de produit brut qu'on soumet à une chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un
- 20 mélange 9/1 de dichlorométhane/méthanol.
- On obtient 2,09 g de produit purifié ; après recristallisation dans 50 ml d'éthanol et séchage on isole finalement 1,51 g de composé.
- 25 Point de fusion : 187-188°C.

Exemple 2 (Composé N°6)

(±) 5-[1-hydroxy-2-[4-[2-(4-méthylphényl)éthyl]pipéridin-1-yl]éthyl]-3H-indol-2-one.

- 30 Dans un ballon de 500 ml on place 3,56 g (0,017 mole) de 5-(2-chloro-1-oxoéthyl)-3H-indol-2-one, 4,07 g (0,017 mole) de chlorhydrate de 4-[2-(4-méthylphényl)éthyl]pipéridine, 3,54 g (0,034 mole) de carbonate de sodium, 80 ml d'éthanol
- 35 et 20 ml d'eau, et on chauffe le mélange au reflux pendant 1h15.
- On refroidit le mélange à température ambiante, on ajoute 7,7 g de borohydrure de potassium et on agite le mélange pendant une nuit à température ambiante.

On ajoute 160 ml d'eau et 140 ml d'acétate d'éthyle, on sépare la phase organique et on extrait la phase aqueuse avec deux fois 120 ml d'acétate d'éthyle. On lave la phase organique avec deux fois 120 ml d'eau puis deux fois 120 ml de solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, on la sèche sur sulfate de sodium, et on évapore le solvant sous pression réduite.

On obtient 4,83 g de produit brut qu'on soumet à une chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange 9/1 de dichlorométhane/méthanol.

On obtient 1,61 g de produit purifié ; après recristallisation dans 100 ml de propan-2-ol et séchage on isole finalement 1,27 g de composé.

Point de fusion : 207-208°C.

15

Exemple 3 (Composé N°10)

(±) 7-[1-hydroxy-2-[4-[2-(2-fluorophényl)éthyl]pipéridin-1-yl]éthyl]-1,3,4,5-tétrahydrobenzo[b]azépin-2-one.

Dans un ballon de 500 ml on place 3,56 g (0,015 mole) de 7-(2-chloro-1-oxoéthyl)-1,3,4,5-tétrahydrobenzo[b]azépin-2-one, 3,66 g (0,015 mole) de chlorhydrate de 4-[2-(2-fluorophényl)éthyl]pipéridine, 3,18 g (0,03 mole) de carbonate de sodium, 80 ml d'éthanol et 20 ml d'eau, et on chauffe le mélange au reflux pendant 1h15.

On refroidit le mélange avec un bain d'eau glacée, on ajoute 7,3 g de borohydrure de potassium et on agite le mélange pendant une nuit à température ambiante.

On ajoute 200 ml d'eau, on filtre le précipité gris qui s'est formé, on le lave plusieurs fois à l'eau puis une fois à l'éther diéthylique.

On obtient 7,6 g de produit brut qu'on soumet à une chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange 9/1 de dichlorométhane/méthanol.

On obtient 4,00 g de produit purifié ; après recristallisation dans 110 ml d'éthanol et séchage on isole finalement 3,3 g de composé.

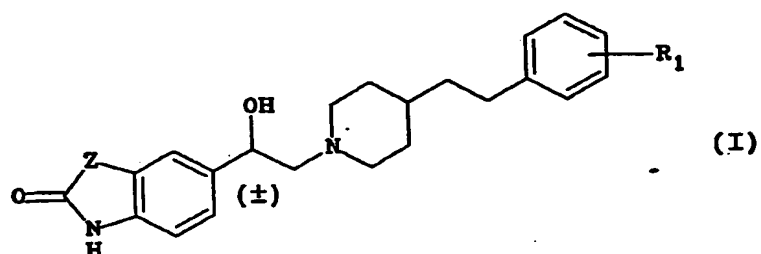
Point de fusion : 172-173°C.

Exemple 4 (Composé N°16)

(±) 5-[1-hydroxy-2-[4-[2-[4-(trifluorométhyl)phényl]éthyl]-pipéridin-1-yl]éthyl]-1H-benzimidazol-2-one.

- 5 Dans un ballon de 500 ml on place 4,21 g (0,02 mole) de 5-(2-chloro-1-oxoéthyl)-1H-benzimidazol-2-one, 5,87 g (0,02 mole) de chlorhydrate de 4-[2-[4-(trifluorométhyl)phényl]éthyl]pipéridine, 4,24 g (0,04 mole) de carbonate de sodium, 100 ml d'éthanol et 20 ml d'eau, et on chauffe le mélange au
- 10 reflux pendant 1h45.
On refroidit le mélange avec un bain d'eau glacée, on ajoute 10 g de borohydrure de potassium et on agite le mélange pendant une nuit à température ambiante.
On ajoute 200 ml d'eau, on filtre le précipité blanc qui
- 15 s'est formé, on le lave plusieurs fois à l'eau puis une fois à l'éther diéthylique.
On obtient 7,76 g de produit brut qu'on soumet à une chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange 8/2 de dichlorométhane/méthanol.
- 20 On obtient 3,31 g de produit purifié ; après recristallisation dans 310 ml de propanol et séchage on isole finalement 2,72 g de composé.
Point de fusion : 268-269°C.
- 25 Le tableau suivant illustre les structures chimiques et les propriétés physiques de quelques composés selon l'invention.

Tableau



N°	Z	R ₁	F (°C, base)
1	-CH ₂ -	H	187-188
2	-CH ₂ -	2-F	172-173
3	-CH ₂ -	4-F	179-180
4	-CH ₂ -	2-CH ₃	155-156
5	-CH ₂ -	3-CH ₃	174-175
6	-CH ₂ -	4-CH ₃	207-208
7	-CH ₂ -	3-CF ₃	172-173
8	-CH ₂ -	4-CF ₃	210-211
9	-(CH ₂) ₃ -	H	193-194
10	-(CH ₂) ₃ -	2-F	172-173
11	-(CH ₂) ₃ -	4-F	182-183
12	-(CH ₂) ₃ -	4-CF ₃	193-194
13	-NH-	H	261-262
14	-NH-	2-F	268-269
15	-NH-	4-F	260-261
16	-NH-	4-CF ₃	268-269

Les composés de l'invention ont fait l'objet d'essais pharmacologiques qui ont mis en évidence leur intérêt comme substances actives de médicaments.

- 5 Ainsi ils ont fait l'objet d'un essai d'inhibition de la liaison du [³H]ifenprodil aux récepteurs sigma du cortex cérébral de rat (Schoemaker et coll., *Eur. J. Pharmacol.*, 183, 1670, (1990)).
- 10 Le rat mâle Sprague-Dawley de 150 à 230 g est sacrifié et le cortex cérébral est homogénéisé dans 20 volumes de tampon Tris-HCl à 50mM (pH=7,4 à 25°C) glacé, au moyen d'un appareil Ultra-Turrax™ (Ika-Works) ou Polytron™ (Kinematica). L'homogénat est lavé deux fois par centrifugation pendant
- 15 10 minutes à 45000xg, le culot étant remis en suspension dans du tampon frais. Le culot final est repris dans 20 volumes du même tampon.
- Un aliquote de 100 µl de cette suspension est incubé dans un volume final de 1000 µl avec 0,5 nM de [³H]ifenprodil (activité spécifique : 30 à 35 Ci/mmole) pendant 30 minutes à
- 20 37°C, en l'absence ou en présence de substance compétitrice. Après incubation les membranes sont récupérées par filtration sur des filtres Whatman GF/B™ prétraités avec de la polyéthylèneimine à 0,05%, puis lavés avec deux fois 5 ml de tampon
- 25 glacé.
- On détermine la liaison non spécifique avec de l'ifenprodil 10µM, on analyse les données selon les méthodes usuelles, et on calcule la concentration CI₅₀, concentration qui inhibe de 50% la liaison du [³H]ifenprodil.
- 30 Les CI₅₀ des composés de l'invention se situent, dans cet essai, entre 3 et 70 nM.
- Les composés de l'invention ont aussi fait l'objet d'un essai
- 35 d'inhibition de la liaison du [³H]ifenprodil aux récepteurs sensibles aux polyamines du cortex cérébral de rat, d'après le protocole décrit par Schoemaker et coll., *Eur. J. Pharmacol.*, 176, 249-250, (1990).

Le rat mâle Sprague-Dawley de 150 à 230 g est sacrifié et le cortex cérébral est homogénéisé dans 20 volumes de tampon Tris-HCl à 50mM (pH=7,4 à 0°C) glacé, au moyen d'un appareil Ultra-Turrax™ (Ikawerk) ou Polytron™ (Kinematica).

- 5 L'homogénat est lavé deux fois par centrifugation pendant 10mn à 45000xg, le culot étant remis en suspension dans du tampon frais. Le culot final est repris dans 20 volumes du même tampon.
- 10 Un aliquote de 100 µl de cette suspension est incubé dans un volume final de 1000 µl avec 1 nM de [³H]ifenprodil (activité spécifique : 30 à 35 Ci/mmeole) pendant 120mn à 0°C, en présence de 3 µM de GBR 12909 (Research Biochemicals Inc., Natick, MA, USA), en l'absence ou en présence de substance compétitrice.
- 15 Après incubation, le mélange est dilué avec 5 ml de tampon Tris-HCl à 50mM (pH=7,4 à 0°C) glacé et les membranes sont récupérées par filtration sur des filtres Whatman GF/B™ prétraités avec de la polyéthylèneimine à 0,05%, puis lavés avec deux fois 5 ml de tampon glacé.
- 20 On détermine la liaison non spécifique avec l'ifenprodil 10µM, on analyse les données selon les méthodes usuelles, et on calcule la concentration CI₅₀, concentration qui inhibe de 50% la liaison du [³H]ifenprodil.
- 25 Les CI₅₀ des composés de l'invention se situent, dans cet essai, entre 2 et 380 nM.

Enfin les composés de l'invention ont été étudiés quant à leurs effets vis-à-vis des convulsions maximales induites

- 30 chez la souris par électrochoc supramaximal.
- Le protocole de cet essai est décrit par E. A. Swinyard et J. H. Woodhead dans *Antiepileptic Drugs*, Raven Press, New York, 111-126 (1982).
- 35 30 minutes après administration intrapéritonéale du composé à tester, on note le nombre de souris présentant des convulsions (extensions des pattes arrière), immédiatement après application d'un courant électrique (0,4 s, 60 mA, 50 Hz) à l'aide d'électrodes transcornéennes. Les résultats sont

exprimés par la DA_{50} , dose qui protège 50% des animaux, calculée selon la méthode de J. T. Lichtfield et F. Wilcoxon (*J. Pharm. Exp. Ther.*, 96, 99-113 (1949)) à partir de 3 ou 4 doses administrées chacune à un groupe de 8 à 10 souris.

5

Les DA_{50} des composés de l'invention les plus actifs dans cet essai sont de l'ordre de 25 mg/kg par la voie intrapéritonéale.

- 10 Les résultats des essais effectués sur les composés de l'invention suggèrent qu'ils peuvent être utilisés pour le traitement et la prévention de désordres cérébraux tels que ceux qui sont consécutifs, par exemple, à une attaque ischémique, un arrêt cardiaque ou respiratoire, une thrombose ou une
- 15 embolie cérébrale, pour le traitement de la sénilité cérébrale, de la démence consécutive aux infarctus multiples, de la démence sénile, par exemple de la maladie d'Alzheimer ou de la maladie de Pick, pour le traitement de l'atrophie olivo-ponto-cérébelleuse et d'autres maladies neurodégénératives
- 20 ratives telles que la chorée de Huntington, pour le traitement de la schizophrénie, pour le traitement des traumatismes crâniens ou spinaux, pour le traitement des états convulsifs, pour le traitement de certains cancers, pour le traitement du SIDA, et comme antiémétique, par exemple lors de traitements
- 25 de cancers par le cisplatine.

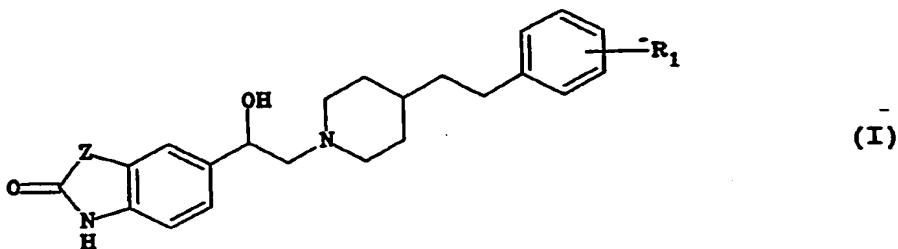
- A cet effet ils peuvent être présentés sous toutes formes pharmaceutiques adaptées à l'administration entérale ou parentérale, en association avec des excipients appropriés,
- 30 par exemple sous forme de comprimés, dragées, gélules, capsules, suppositoires, solutions ou suspensions buvables ou injectables, dosés pour permettre une administration journalière de 1 à 1000 mg de substance active.

Revendications

1. Composés, sous forme d'énantiomères purs ou de mélange d'énantiomères, répondant à la formule générale (I)

5

10

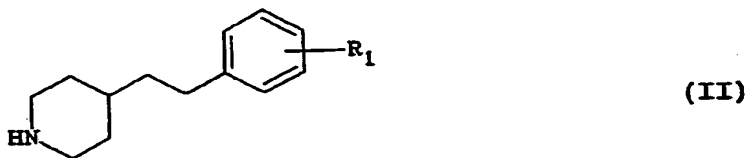


dans laquelle

Z représente un groupe de formule $-\text{CH}_2-$, $-(\text{CH}_2)_3-$ ou $-\text{NH}-$, et R_1 représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe méthyle ou trifluorométhyle, à l'état de bases libres ou de sels d'addition à des acides pharmaceutiquement acceptables.

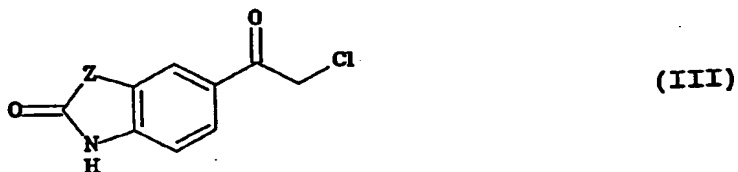
2. Procédé de préparation des composés selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'on fait réagir un composé de formule générale (II)

25

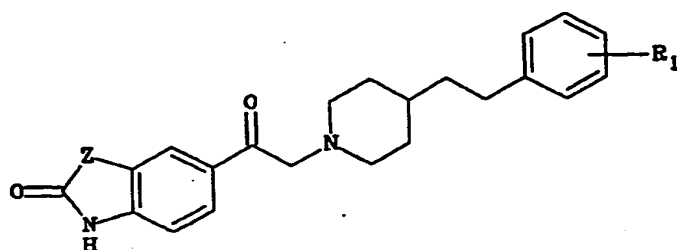


dans laquelle R_1 est tel que défini dans la revendication 1, avec un composé de formule générale (III)

30



35 dans laquelle Z est tel que défini dans la revendication 1, pour obtenir un composé de formule générale (IV)



(IV)

5 puis on réduit le groupe oxo de ce composé (IV) à l'aide d'un
agent réducteur tel que le borohydrure de potassium ou de
10 sodium.

3. Médicament caractérisé en ce qu'il consiste en un composé
selon la revendication 1.

15 4. Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle
contient un composé selon la revendication 1, associé à un
excipient pharmaceutique.

REPUBLIQUE FRANÇAISE

2688504

INSTITUT NATIONAL
de la
PROPRIETE INDUSTRIELLE

RAPPORT DE RECHERCHE
établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement
national

FR 9203019
FA 469283

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
D,X	EP-A-0 351 282 (SYNTHELABO) 17 Janvier 1990 * le document en entier *	1-4
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 86, 1977, Columbus, Ohio, US; abstract no. 72463, NAGAKAWA K, ET. AL.: 'Carbostyryl derivatives' & JP-A-76 68,574 (Otsuka) 14 Jun 1976 * abrégé *	1-4
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 87, 1977, Columbus, Ohio, US; abstract no. 53098, NAGAKAWA ET. AL.: 'Carbostyryl derivatives' & JP-A-76 125291 (Otsuka) 1 Nov 1976 * abrégé *	1-4
A	WO-A-9 117 156 (PFIZER) 14 Novembre 1991 * formule 1 * * revendication 1 *	1-4
A	EP-A-0 282 373 (ROUSSEL-UCLAF) 14 Septembre 1988 * formule 1 * * page 10, ligne 16 - ligne 19 *	1-4
A	FR-A-2 528 043 (ROUSSEL-ULAF) 9 Décembre 1983 * revendication 1 *	1-4
A	EP-A-0 202 164 (SYNTHELABO) 20 Novembre 1986 * revendication 1 *	1-4
Date d'achèvement de la recherche 25 JUIN 1992		Examinateur KISSLER B.E.
<p>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document interchangeable</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant</p>		

EPO FORM 150 (01/82) (FRA)